

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 676 738

(21) N° d'enregistrement national :

91 06174

(51) Int Cl<sup>5</sup> : C 07 D 487/22; A 61 K 31/40

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22.05.91.

(71) Demandeur(s) : I.R.2.M. Société en Nom Collectif — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Maurel Jean-Claude et Kieschen de Richter Renaud.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 27.11.92 Bulletin 92/48.

(73) Titulaire(s) :

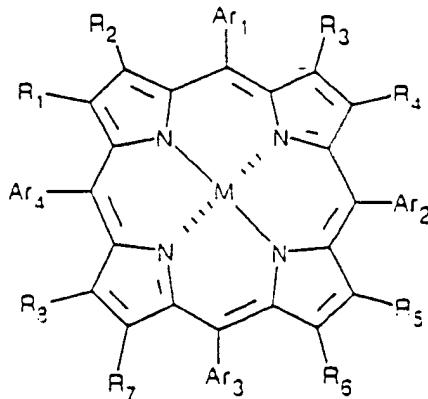
(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(54) Nouveau dérivé organique de métal de transition à structure porphyrinique, composition thérapeutique le contenant, en particulier à activité hypoglycémiantante.

(57) L'invention concerne un nouveau dérivé organique de métal de transition à structure porphyrinique. Ce dérivé répond à la formule générale suivante:



ticulier l'hydrogène; un alkyle inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, à chaîne droite, ramifiée ou cyclique; un alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, à chaîne droite, ramifiée ou cyclique, de type primaire, secondaire ou tertiaire; un groupement acide en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, en particulier acétyle, propionyle; un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en particulier un vinyle; et M est un métal de transition avantageusement autre que le fer, non coordonné ou coordonné à un ou plusieurs groupes ligands en C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>. Ce dérivé présente une activité hypoglycémiantante, ce qui le rend avantageux pour une application thérapeutique.

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, Ar<sub>4</sub> sont notamment choisis indépendamment parmi les substituants suivants: les substituants usuels des chlorophylles ou des porphyrines naturelles ou modifiées, en par-

FR 2 676 738 - A1



05

La présente invention concerne essentiellement un nouveau dérivé organique du métal de transition à structure porphyrinique, une utilisation de ce dérivé pour la fabrication de médicaments, une composition thérapeutique le contenant, en particulier à 10 activité hypoglycémiant, et un procédé de préparation d'une telle composition thérapeutique.

Dans l'état actuel de la technique, on a réalisé diverses préparations de vanadium en vue de le rendre biodisponible dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie et d'autres troubles liés au 15 diabète. En effet, l'effet insulinomimétique du vanadium est bien connu mais les formulations réalisées jusqu'à présent sont encore très insuffisantes par le fait que leur biodisponibilité est très faible, voire inexistante. Ainsi, par exemple il arrive fréquemment que seulement moins de 1 % du produit soit assimilé, le reste 20 pouvant donner lieu à des effets secondaires, voire toxiques (Heyliger C.E., Tahiliani A.G. and McNeill J.H., Science, 1985, 227, 1474-1477 ; Tolman E.L., Barris E., Burns M., Pansini A., and Partridge R., Life Sciences, 1979, 25, 1159-1164 ; Meyerovitch J., Farfel Z., Sack J., and Shechter Y., J. Biol. Chem., 1987, 262, 25 6658-6662.).

La présente invention a donc pour but principal d'améliorer l'assimilation et le transport biologique des métaux, en particulier du vanadium, du molybdène ou du chrome, et consiste 30 en la fourniture d'une nouvelle formulation de ce métal qui a une excellente biodisponibilité.

La présente invention a également pour but principal de fournir une nouvelle formulation d'un métal de transition, de préférence à l'exclusion du fer, en particulier le vanadium, le molybdène et le chrome, présentant une activité similaire à 35 l'insuline et présentant ainsi une activité particulièrement intéressante pour le traitement de malades souffrant de troubles de la

glycémie et de troubles associés tels que l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, notamment des malades diabétiques.

La présente invention a encore pour but de résoudre les problèmes techniques précités en fournissant une nouvelle formulation qui soit simple à préparer et suffisamment stable dans le temps pour permettre une utilisation thérapeutique dans les meilleures conditions.

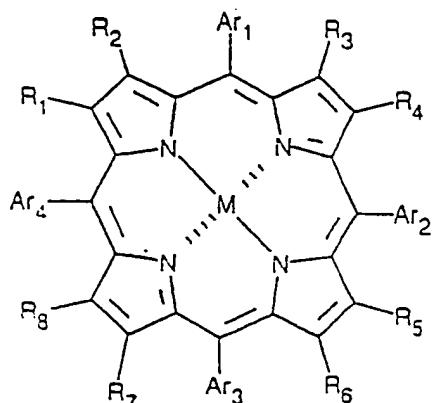
La présente invention résout les problèmes techniques énoncés ci-dessus d'une manière extrêmement simple, en fournissant une formulation d'un métal de transition, qui présente une biodisponibilité remarquable, qui soit stable dans le temps, et qui présente une activité thérapeutique excellente, en particulier similaire à l'insuline ("insuline like effects").

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention fournit un dérivé organique de métal de transition, caractérisé en ce qu'il est constitué par un dérivé d'un métal de transition M avec un composé organique à structure porphyrinique, ledit dérivé répondant à la formule générale suivante :

20

25

30



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  sont choisis indépendamment parmi les substituants suivants : les substituants usuels des chlorophylles ou des porphyrines naturelles ou modifiées, en particulier l'hydrogène, un alkyle inférieur en  $C_1-C_5$ , à chaîne droite, ramifiée ou cyclique ; un alcool inférieur en  $C_1-C_5$  à chaîne droite, ramifiée ou cyclique, de type primaire, secondaire

ou tertiaire, un groupement acide en  $C_1-C_6$ , en particulier un groupement acétyle ou propionyle ; un radical alkylène en  $C_2-C_6$ , en particulier un vinyle ;

05  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $Ar_3$ ,  $Ar_4$  sont choisis indépendamment parmi les substituants suivants : l'hydrogène ; un alkyle inférieur en  $C_1-C_5$  à chaîne droite, ramifiée ou cyclique ; un alcool inférieur en  $C_1-C_5$ , à chaîne droite, ramifiée ou cyclique, primaire, secondaire ou tertiaire ; un groupement acide en  $C_1-C_6$ , en particulier un acétyle, un propionyle ; et un groupement à un ou plusieurs noyaux 10 aromatiques ou hétéroaromatiques en  $C_4-C_{20}$ , en particulier à un ou plusieurs noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques à 5, 6 ou 7 membres ; de préférence, les noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques peuvent être choisis parmi les dérivés non substitués ou mono-, di- ou trisubstitués du phényle, ou de la pyridine, en 15 particulier 4-pyridyl. Parmi les substituants de ces noyaux aromatiques, on préférera ceux conférant une hydrosolubilité au dérivé, comme par exemple un groupement amine en  $C_0-C_{20}$ , de préférence en  $C_0-C_6$ , du type primaire, secondaire ou tertiaire, un alcool en  $C_1-C_{20}$ , de préférence en  $C_1-C_6$  de type primaire, 20 secondaire ou tertiaire, un acide mono- ou polycarboxylique en  $C_1-C_{20}$ , de préférence en  $C_1-C_6$ .

25  $M$  est un métal de transition, avantageusement autre que le fer, qui peut être non coordonné ou coordonné à un ou plusieurs groupes ligands en  $C_0-C_{20}$ , éventuellement à un ou plusieurs hétéroatome, en particulier choisis parmi O ; un halogène tel que chlore, brome, fluor ou iodé ; un acétate ; un phénolate ; un méthoxy ; une molécule d'eau ; un alcool en  $C_1-C_6$ , à chaîne linéaire, ramifiée ou cyclique ou aromatique de type primaire, secondaire ou tertiaire, tel que phénol ; la pyridine ; une base purique naturelle ; un ami- 30 noacide simple naturel, en particulier de type histidine.

Selon une variante de réalisation avantageuse, le métal de transition  $M$  précité est autre que le fer et est de préférence choisi parmi le vanadium, le molybdène et le chrome.

35 Selon une autre caractéristique avantageuse de l'invention, lorsque le métal de transition  $M$  est le vanadium ou le molybdène, au moins un parmi  $Ar_1$  à  $Ar_4$  est autre que l'hydrogène

ou bien au moins un parmi R<sub>1</sub> à R<sub>8</sub> est autre que l'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un vinyle, un acétyle, un propionyle. Selon une autre caractéristique, le métal précité est le chrome. De cette manière, on exclut des dérivés organiques du métal de transition à structure porphyrinique qui peuvent avoir été décrits dans une demande antérieure du déposant faisant l'objet en particulier du document FR-A-2 654 620 non publié à ce jour.

Le nouveau dérivé de métal de transition M selon l'invention peut être préparé par voie de synthèse à partir de ses constituants correspondants, en particulier des aldéhydes avec des pyrroles puis des dérivés métalliques et que l'on fait réagir dans des conditions opératoires bien connues de l'homme de l'art et qui sont également immédiatement apparentes à partir des exemples de réalisation qui seront décrits plus loin. Voir par exemple Collman et al. dans J. Amer. Chem. Soc. 1975, 97, 1427-1439.

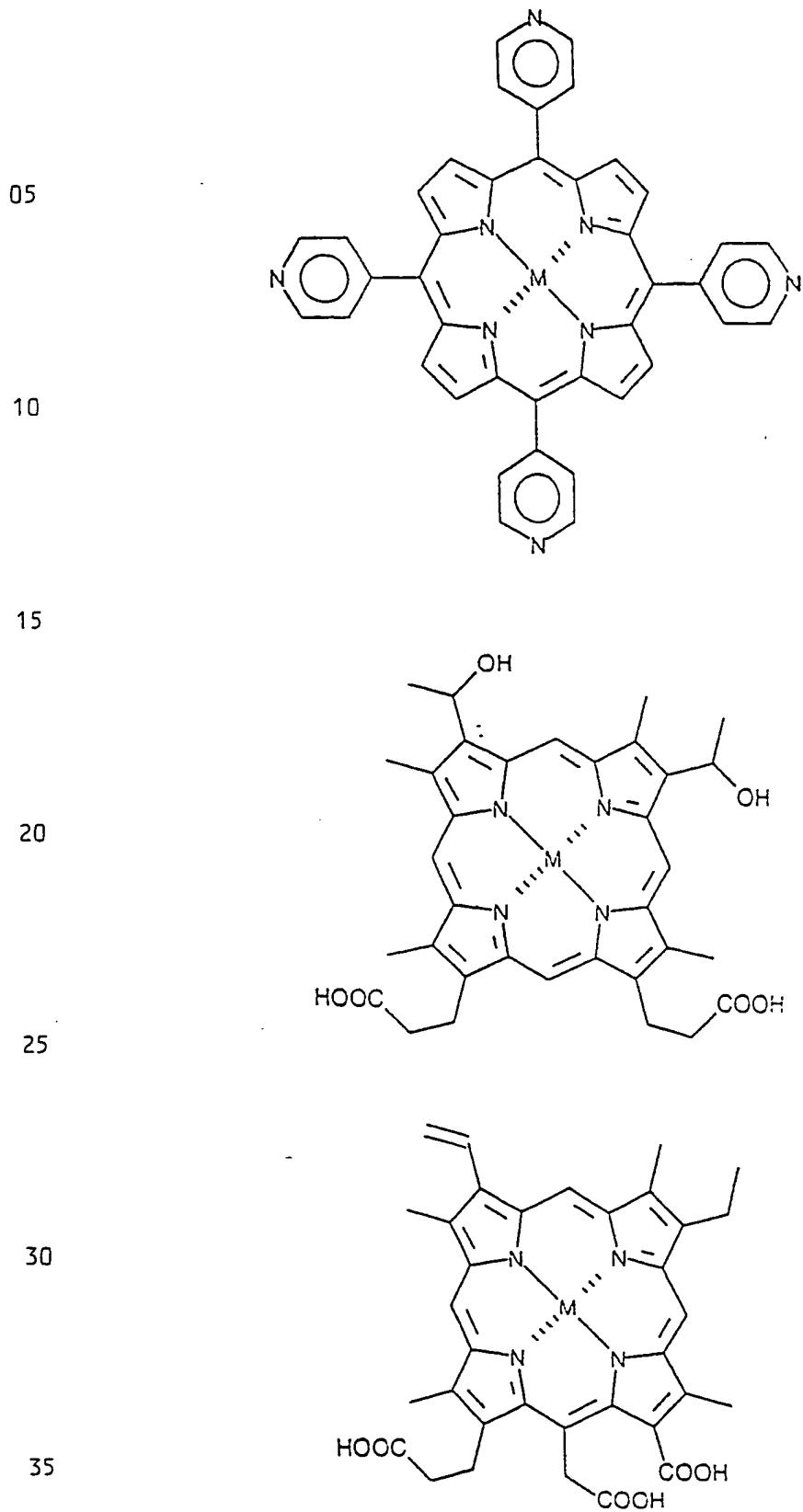
Un groupe de dérivés de l'invention particulièrement préféré concerne les dérivés dans lesquels au moins un parmi R<sub>1</sub> à R<sub>8</sub> et/ou parmi Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> est un groupement acide en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, en particulier un groupement acétyle ou propionyle.

Un autre groupe de dérivés de l'invention particulièrement préféré concerne les dérivés pour lesquels au moins un parmi R<sub>1</sub> à R<sub>8</sub> et/ou parmi Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> est un groupement alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, en particulier un groupement éthanol-2.

Encore un autre groupe de dérivés de l'invention particulièrement préféré concerne les composés dans lesquels au moins un parmi Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> est un groupement phényle non substitué ou substitué par un groupement amino en C<sub>0</sub>-C<sub>20</sub>, de préférence en C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, en particulier amino-2 phényle.

Encore un autre groupe de dérivés de l'invention particulièrement préféré concerne les composés pour lesquels au moins un parmi Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> est un groupement hétéroaromatique à 6 membres, en particulier un radical pyridyle relié par un atome de carbone à la structure porphyrinique, en particulier 4-pyridyle, dont l'atome d'azote est éventuellement substitué par un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>.

Des dérivés de l'invention encore davantage préférés sont choisis parmi le groupe consistant de :



05

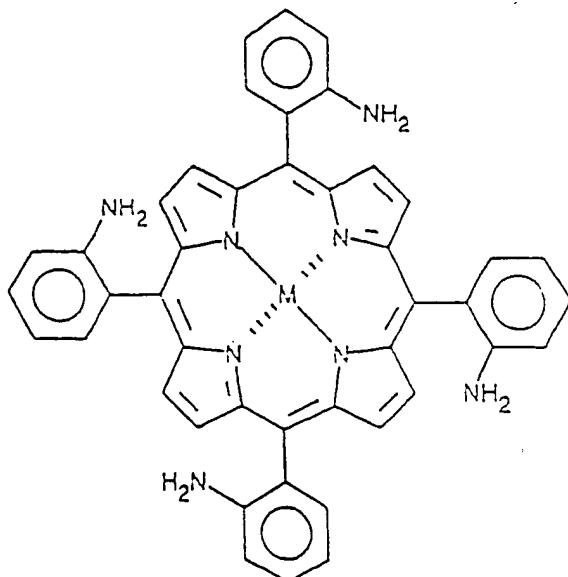
10

15 M étant un métal de transition choisi parmi le vanadium, le molybdené et le chrome.

Dans la description et les revendications, l'expression "métal de transition" signifie tout métal de transition tel que défini à la classification périodique des éléments dite de Mendeleiev, en particulier publiée dans le Merck Index. Des groupes particulièrement préférés sont les groupes Vb et VIb.

Selon une autre caractéristique de l'invention, ces nouveaux dérivés de métaux de transition peuvent être préparés par voie de synthèse à partir de produits naturels ou de produits obtenus à partir de produits naturels, comme par exemple les chlorophylles, la chlorophylline, la phytochlorine, l'hématoporphyrine et les porphyrines à partir des plantes, du pétrole, du sang ou les organes d'animaux, isolés, préparés et faits réagir dans les conditions opératoires bien connues de l'homme de l'art et qui ressortent clairement également des exemples de préparation décrits plus loin.

Selon un deuxième aspect, la présente invention couvre également l'utilisation du dérivé organique du métal de transition précité comme principe actif pour la fabrication d'un médicament, en particulier utile dans le traitement de malades souffrant de troubles de la glycémie et autres troubles associés tels que

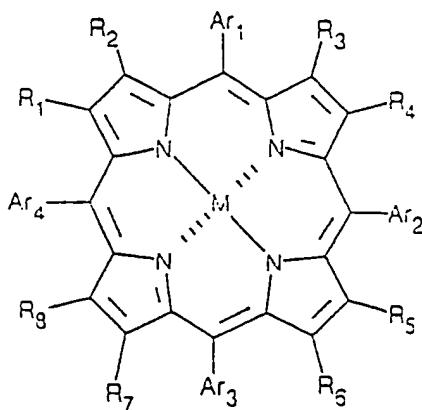


l'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie, notamment des malades diabétiques.

Selon un troisième aspect, la présente invention couvre encore une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle 05 comprend à titre de principe actif un dérivé organique comprenant un métal de transition M et un dérivé porphyrinique, ledit dérivé organique ayant la formule générale suivante :

10

15



20 dans laquelle R<sub>1</sub> à R<sub>8</sub>, Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> sont tels que précédemment définis,

ledit dérivé organique étant incorporé dans un excipient, véhicule, ou support pharmaceutiquement acceptable.

25 Comme excipients, véhicules ou supports pharmaceutiquement acceptables, on peut utiliser tout excipient, véhicule ou support bien connus à l'homme de l'art. On peut citer par exemple, et de façon non limitative : du lactose, de l'amidon de maïs, du glucose, de la gomme arabique, de l'acide stéarique ou du stéarate de magnésium, de la dextrine, du mannitol, du talc, etc. En particulier, si cela s'avère éventuellement nécessaire, on peut utiliser 30 d'autres additifs bien connus à l'homme de l'art tels que des stabilisants, des desséchants, des liants, des tampons de pH, etc.

De préférence, le métal est autre que le fer et est en particulier choisi parmi le vanadium, le molybdène et le chrome.

Selon une variante de réalisation particulièrement avantageuse, la teneur en métal est comprise entre 0,001 et 1 mg par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.

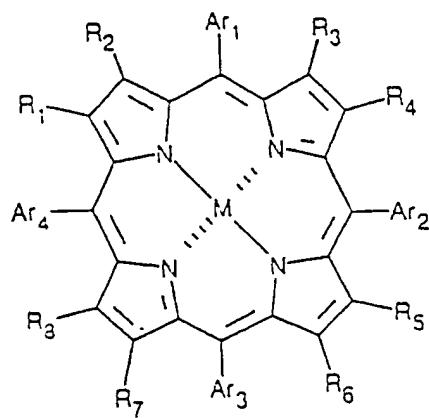
05 Selon un mode de réalisation particulier à l'invention, la composition pharmaceutique est caractérisée en ce qu'il s'agit d'une composition à activité hypoglycémiante, ou une activité associée, en particulier une activité antihypercholestérolémiantre ou antihypertriglycéridémiantre.

10 Cette composition pharmaceutique peut avantageusement être formulée sous toute forme galénique appropriée bien connue de l'homme de l'art ; en particulier, on peut réaliser une formulation orale, notamment sous forme de comprimés, dragées, gélules, ou une formulation sous forme de soluté nasal, ou une formulation sous forme de liposomes, ou une formulation pour administration perlinguale, dosée à une teneur en métal de transition précité d'environ 15 0,001 à environ 1 mg. La dose habituelle journalière pour un adulte de 70 kg environ sera généralement comprise entre 0,01 mg et 2 mg, exprimée en métal.

20 La présente invention couvre encore, selon un autre aspect, un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'on incorpore un dérivé de métal de transition M avec un composé organique de structure porphyrinique, ledit dérivé organique ayant la formule générale suivante :

25

30



35 dans laquelle R<sub>1</sub> à R<sub>8</sub> et Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> sont tels que précédemment définis, M étant avantageusement autre que le fer, ledit dérivé

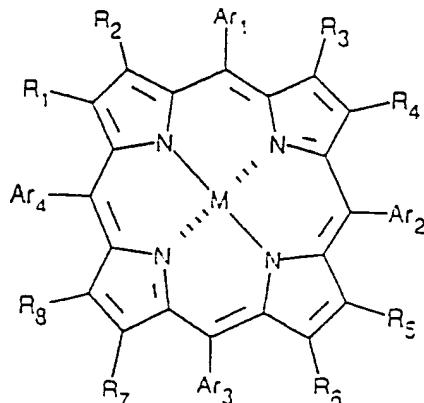
organique étant incorporé dans un véhicule, excipient, ou support pharmaceutiquement acceptable.

Le métal est de préférence choisi parmi le vanadium, le molybdène et le chrome.

05 La présente invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique d'un mammifère incluant l'être humain, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'un dérivé de métal de transition M et d'un composé organique à structure porphyrinique, ledit dérivé ayant la  
10 formule suivante :

15

20



dans laquelle  $R_1$  à  $R_8$ ,  $Ar_1$  à  $Ar_4$  sont tels que précédemment définis,

25 avantageusement, le métal de transition M est autre que le fer.

De préférence, ce métal de transition est choisi parmi le vanadium, le chrome et le molybdène.

30 Selon une variante de réalisation préférée de ce procédé de traitement thérapeutique, on réalise un traitement hypoglycéiant, ou hypocholestérolémiant ou hypotriglycéridémiant.

L'invention est basée sur la découverte inattendue que le dérivé organique du métal de transition précédemment défini présente une action similaire à l'insuline.

35 L'invention permet donc de traiter toutes les perturbations résultant d'un dysfonctionnement du pancréas : hyperglycémie, hyperlipidémie et hypertriglycéridémie associées, ce qui permet

de traiter des malades souffrant de troubles de glycémie et de troubles associés tels que l'hyperlipidémie, notamment des malades diabétiques et prédiabétiques. La dose habituelle journalière pour un adulte de 70 kg environ sera généralement comprise entre 0,01 mg 05 et 2 mg, exprimée en métal.

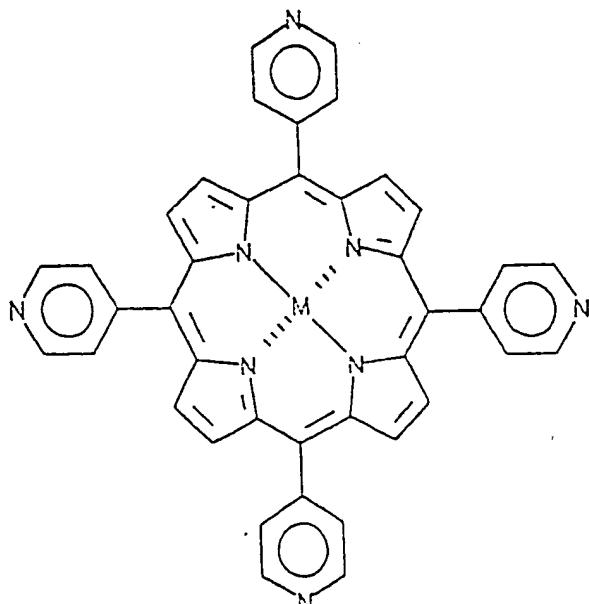
La présente invention sera maintenant illustrée à partir de plusieurs exemples de réalisation de l'invention, donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention. Dans les exemples, comme 10 dans le texte, tous les pourcentages sont donnés en poids, sauf indication contraire. Les structures des composés synthétisés ont été confirmées par RMN (<sup>1</sup>H et/ou <sup>13</sup>C) lorsque ceux-ci ne sont pas paramagnétiques, ainsi que par microanalyse.

15       Exemple 1 - Synthèse d'un dérivé du molybdène, du vanadium ou du chrome selon l'invention :

Une solution de 50 mL de DMF contenant 1 g de 5,10,15, 20-tétra-(4-pyridyl)-porphyrine et 0,44 g de pentachlorure de molybdène MoCl<sub>5</sub> est chauffée à 80°C durant 8 h puis refroidie à température ambiante. Une analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) sur gel de silice, éluant 15/84/1 méthanol/acétate 20 d'éthyle/ammoniaque révélée aux UV et à l'iode montre la consommation totale de la porphyrine de départ et la formation d'un seul produit qui est la métalloporphyrine du molybdène. Après évaporation sous vide poussé du DMF et filtration sur colonne d'alumine, le produit obtenu est chlorhydraté par traitement au méthanol chlorhydrique, puis séché à nouveau. Il est ensuite mis en suspension dans l'éther, filtré sur fritté, rincé à l'éther, puis 25 séché à l'étuve. Rendement 86 %.

Il est à noter que, en suivant essentiellement le même procédé, on peut préparer un dérivé de métal de transition selon l'invention dont le métal de transition est le vanadium, en partant de l'oxytrichlorure de vanadium VOCl<sub>3</sub> ou bien le chrome en partant 30 du trichlorure de chrome CrCl<sub>3</sub>.

05



10

15

## Exemple 1 :

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$   
 $Ar_1 = Ar_2 = Ar_3 = Ar_4 = 4\text{-pyridyle}.$

Par exemple, M = Molybdène avec divers ligands comme décrit dans "The Porphyrins, vol. 1, Structure and Synthesis, part A, Edited by E. Dolphin, Academic Press Inc., 1978, chapitre 10, page 389", comme entre autres : Mo, MoOF, MoO(OAc), MoO(OPh), MoO(OMe). Également M peut être le vanadium, VO, VCl<sub>2</sub>, VBr<sub>2</sub>, et aussi le chrome, CrCl, Cr(OPh)(PhOH), CrBr(Py).

25

Exemple 2 - Synthèse d'un dérivé de chrome, de vanadium ou de molybdène selon l'invention :

On dissout sous azote 2 g d'hématoporphyrine IX dans 35 ml de DMF anhydre à température ambiante, puis on introduit lentement 1,17 g d'acétyl acétonate de chrome ((acac)<sub>3</sub>Cr) dissous dans le minimum de DMF anhydre. On porte ensuite le mélange au reflux durant une nuit puis on laisse revenir à la température ambiante avant d'ajouter de l'eau. Le mélange obtenu est extrait au chloroforme, lavé une fois par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, lavé à l'eau 2 fois puis séché sur sulfate de sodium. On évapore le solvant à l'évaporateur rotatif, puis on

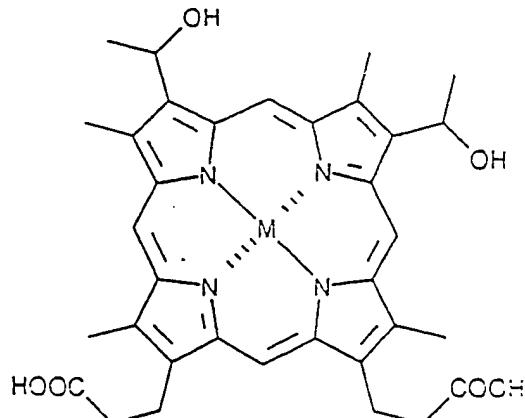
chromatographie le produit obtenu sur alumine neutre, éluant 95/5/0,1 éther éthylique/acetonitrile/acide trifluoroacétique. Après évaporation des solvants sous vide poussé, on obtient une pâte qui est triturée avec de l'éther, ce qui provoque la précipitation franche du produit. Rendement 47 %.

Il est à noter que, en suivant essentiellement le même procédé, on peut préparer un dérivé de métal de transition selon l'invention dont le métal est le vanadium, en partant de l'acétyl acétionate de vanadium ( $(acac)_3V$ ) ou encore en partant de l'acétyl acétonate de vanadyl ( $(acac)_2VO$ ) ou bien le molybdène, en partant de l'acétyl acétionate de molybdényle ( $(acac)_2MoO_2$ ) ou encore en partant de l'acétyl acétonate de molybdène ( $(acac)_3Mo$ ). On peut aussi préparer ces complexes selon Adler A.D., Longo F.R., Kampas F. and Kim J., J. Inorg. Nuc. Chem., 1970, 32, 2443.

15

20

25



## Exemple 2 :

$Ar_1 = Ar_2 = Ar_3 = Ar_4 = H$

$R_1 = R_3 = R_5 = R_8 = -Me-$

30       $R_2 = R_4 = -CHOH-CH_3$

$R_6 = R_7 = HOOCCH_2CH_2^-$

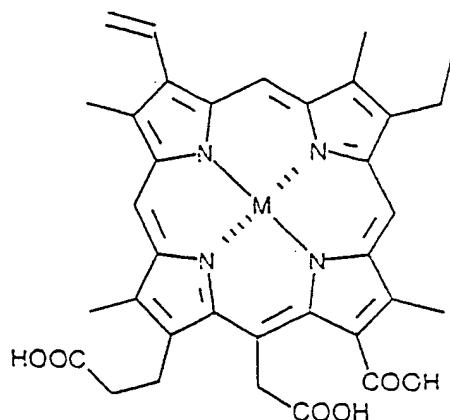
Exemple 3 - Synthèse d'un dérivé de vanadium, de molybde ou de chrome selon l'invention :

35      Après démétallation de 10 g de sel trisodique de la chlorophylline cuivre, en procédant par chauffage à 95°C de la

solution dans 100 ml d'acide acétique et 20 ml d'acide chlorhydrique concentrée durant 4 h, puis évaporation des solvants et extraction au chloroforme, lavage à l'eau puis séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant. La chlorophylline démétallée obtenue est ajoutée à 250 ml d'acide acétique glacial, puis on ajoute 7 g de sulfate de vanadyle pentahydrate ( $V_2O_2(SO_4)_2 \cdot 13H_2O$ ) et 6,8 g d'acéteate de sodium. On porte au reflux durant 24 h. On ajoute ensuite 150 ml d'eau et on laisse le produit cristalliser lentement au fond du ballon 12 h à température ambiante, puis on met le ballon au frigo à 4°C durant 48 h afin que le produit cristallise. Après filtration sur fritté, on lave le produit à l'eau froide jusqu'à ce que les eaux de lavage soient incolores et que le produit ne sente plus l'acide acétique. Enfin on sèche le produit à l'étuve sous vide. Rendement 35 %.

Ces porphyrines peuvent également être synthétisées selon Erdan J.G., Ramsey V.G., Kalenda N.W., and Hanson W.E., J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 5844, avec  $V_2O_2(SO_4)_2 \cdot 13H_2O$ .

20



25

## Exemple 3 :

30       $Ar_3 = HOOCCH_2^-$

$Ar_1 = Ar_2 = Ar_4 = H$

$R_1 = R_3 = R_5 = R_8 = Me$

$R_2 = H_2C:CH$

$R_4 = Et$

35       $R_6 = HOOC$

$R_7 = HOOCCH_2CH_2^-$

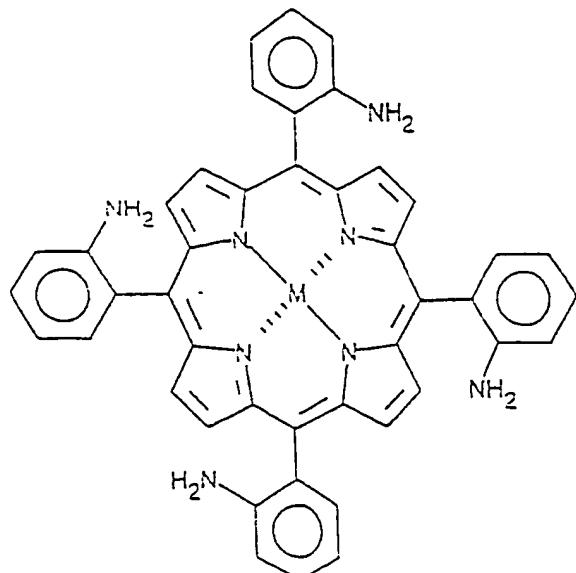
En procédant de manière similaire, on prépare un dérivé correspondant de molybdène, par exemple en partant du pentachlorure de molybdène ( $\text{MoCl}_5$ ). On peut également préparer un dérivé du chrome correspondant en partant par exemple du triacétate de chrome mono-hydrate ( $(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{Cr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ). Il est à noter que ce dernier dérivé peut également être préparé selon Kenkichi T. et al., 1973, Chemical Abstracts, volume 78, n° 43717s.

Exemple 4 - Synthèse d'un dérivé de vanadium, de molybde ou de chrome selon l'invention :

Dans un réacteur bicol, sous atmosphère d'azote anhydre, 500 mg de méso-tétrra-(ortho-amino-phényl)-porphyrine (obtenus par la voie de synthèse décrite par Collman J.P., Gagne R.R., Reed C.A., Halbert T.R., Lang G., and Robinson W.T., J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 1427-1439) sont dissous dans 40 mL de THF anhydre, puis on introduit 500 mg d'oxytrichlorure de vanadium  $\text{VOCl}_3$  dissous dans 5 mL de THF anhydre et on porte au reflux. Après 6 h, on arrête le chauffage, une CCM sur silice, éluant 80/10/10 acétate d'éthyle/éther/acetonitrile, indique que la réaction a été totale. Le solvant est alors évaporé sous vide, et le produit est redissous dans du chloroforme et lavé par une solution aqueuse de soude 2N. On extrait le produit par du chloroforme, on le lave à l'eau 2 fois, puis on le séche sur sulfate de magnésium, et on évapore à nouveau les solvants. Le produit est ensuite filtré sur fritté, lavé à l'hexane 2 fois, puis séché à l'étuve sous vide. Rendement 60 %.

05

10



15 Exemple 4 :

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$

$Ar_1 = Ar_2 = Ar_3 = Ar_4 = \text{amino-2 phényl}$

Le métal M peut être entre autres V, VO ou  $VCl_2$  ou le molybdène ou le chrome. Dans le cas du molybdène, on part par exemple de  $MoCl_5$ . Dans le cas du chrome, on part par exemple de  $CrCl_3$ .

Exemple 5 : Essai pharmacologique - Détermination d'un effet hypoglycémiant

25 Par exemple avec le complexe porphyrinométallique selon l'exemple 3 (dérivé du vanadium).

1-INTRODUCTION

30 L'injection de streptozotocine par voie intraveineuse chez le rat provoque, dans les 24 h suivant l'injection, l'induction d'un diabète sucré stable, irréversible et sensible à l'insuline. L'hyperglycémie consécutive peut être réduite par l'administration de substances à propriétés hypoglycémiantes.

## 2-MATERIEL ET METHODES

### 2-1- ANIMAUX

Des rats mâles de souche Wistar (6 par lot), provenant du centre d'élevage de la Faculté de Pharmacie de Montpellier ont été utilisés dans cette étude. Les animaux sont maintenus en observation pendant 4 j avant le début des essais. En début d'essai les animaux pèsent en moyenne 180 g. Pendant la période d'observation les animaux, répartis par cage de 3, reçoivent nourriture et eau de boisson ad libitum et sont soumis à une température comprise entre 21 et 23°C et à un cycle jour/obscurité de 12 h.

### 2-2- PRODUITS

- Induction du diabète :
  - . Streptozotocine SIGMA
  - . Tampon citrate pH 4,5
- Traitement antidiabétique testé :
  - . Complexe porphyrinométallique de vanadium selon l'exemple 3 à une dose journalière de 40 mg/kg.

### 2-3- PROTOCOLE

20 animaux d'un poids moyen de 180 g sont anesthésiés à l'éther. Une injection intraveineuse de streptozotocine est pratiquée au niveau de la veine du pénis ; une glycémie de contrôle est effectuée 72 h après l'administration de la streptozotocine ; seuls les animaux présentant une glycémie supérieure ou égale à 2 g (en moyenne 3,8 g/l) sont sélectionnés et soumis au traitement par la substance testée. Le complexe porphyrinométallique est administré journalièrement 7 j/7 j.

Le contrôle de la glycémie est effectué le matin à 9 h moment de la journée où la glycémie des rats diabétiques témoins ou traités, soumise à de grandes variations durant la journée, est la plus élevée. Des rats diabétiques ne reçoivent que l'excipient (sérum physiologique) et servent de témoins diabétiques ; enfin des rats "témoins blancs" de même poids, n'ayant pas reçu d'injection de streptozotocine sont conservés afin de comparaison des consommations d'eau et de nourriture.

## 3-RESULTATS

Le contrôle quotidien de la glycémie ne nous a pas permis de mettre en évidence l'effet hypoglycémiant durant les 2 premiers jours du traitement. Une chute importante et significative de la glycémie par rapport à celle des rats témoins apparaît dès le troisième jour et se maintient les jours suivants. Celle-ci est accompagnée d'une réduction également significative de la polyphagie et de la polydipsie, les consommations de nourriture et d'eau recouvrant des valeurs tendant à se rapprocher de celles des rats témoins non diabétiques.

Evolution de la glycémie des animaux témoins diabétiques et traités durant les 12 j de traitement (g/l) - Valeur moyenne.

	JOURS	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J8	J12
15	TEMOINS	390	400	398	>400	>400	>400	>400	>400
	DIABETIQUES								
20	TRAITES	380	360	120*	146*	125*	118*	108*	135*

\* Différence significative au seuil de 1 % - Test T de Student

Glycémie normale : 1 g

25           Exemple 6

Composition pharmaceutique selon L'invention en dragée

Une dragée contient par exemple une quantité équivalente à 0,3 mg de métal (V, Cr ou Mo) de l'un quelconque des dérivés porphyrinométalliques synthétisés aux exemples 1 à 4 dans un excipient comprenant par exemple 100 mg de mannitol, 25 mg d'amidon de maïs et du glucose en quantité suffisante pour réaliser une dragée de 150 mg.

Exemple 7Composition pharmaceutique selon l'invention en gélule

Une gélule contient par exemple une quantité équivalente à 0,05 mg de métal (V, Cr ou Mo) de l'un quelconque des dérivés porphyrinométalliques synthétisés aux exemples 1 à 4, ainsi qu'un excipient comprenant par exemple 10 mg de stéarate de magnésium, 50 mg de cellulose microcristalline et du lactose en quantité suffisante pour réaliser une gélule de 100 mg. Les gélules ainsi dosées sont ensuite enrobées de gomme arabique, d'ester de cellulose et d'oxyde de titane.

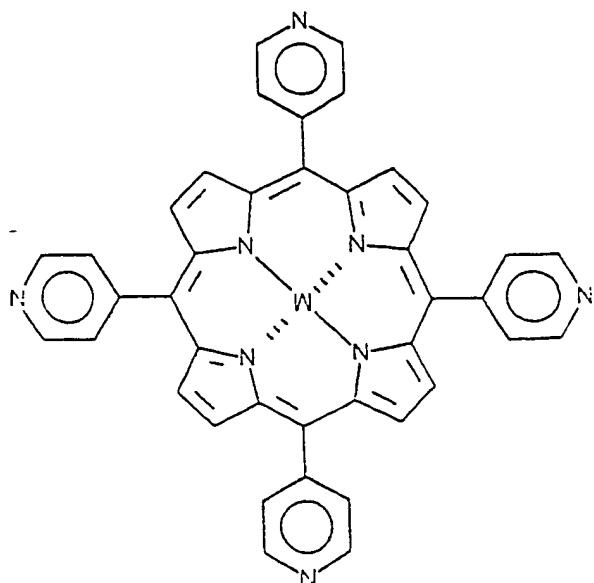
Exemple 8Composition pharmaceutique selon l'invention en comprimé

Un comprimé contient par exemple une quantité équivalente à 0,1 mg de métal (V, Cr ou Mo) de l'un quelconque des dérivés porphyrinométalliques synthétisés aux exemples 1 à 4, ainsi qu'un excipient comprenant par exemple 20 mg d'acide stéarique, 20 mg de talc, ainsi qu'un excipient comprenant par exemple 20 mg d'acide stéarique, 20 mg de talc, 30 mg d'acide tartrique et de l'acide citrique en quantité suffisante pour réaliser un comprimé de 100 mg.

25

30

35

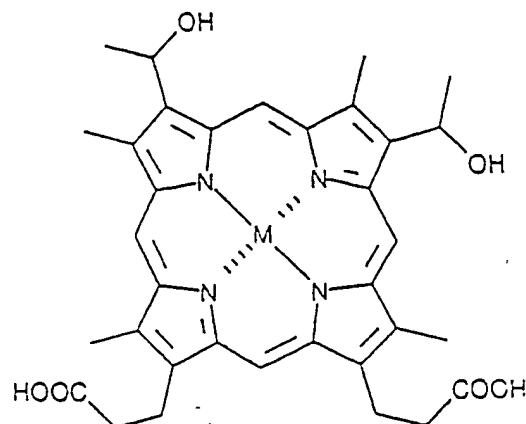


Exemple 1 :

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$

$Ar_1 = Ar_2 = Ar_3 = Ar_4 = 4\text{-pyridile-}$

05



10

15

Exemple 2 :

$Ar_1 = Ar_2 = Ar_3 = Ar_4 = H$

$R_1 = R_3 = R_5 = R_8 = CH_3^-$

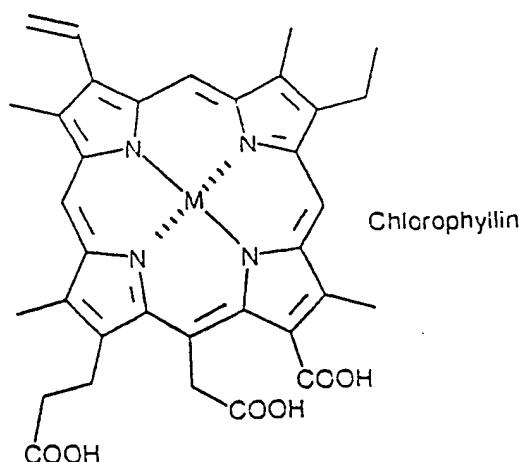
$R_2 = R_4 = -CH_3CHOH-$

20

$R_6 = R_7 = HOOCCH_2CH_2^-$

25

30



Exemple 3 :

$Ar_1 = Ar_2 = Ar_4 = H$

35

$Ar_3 = HOOCCH_2^-$

$R_1 = R_3 = R_5 = R_8 = CH_3^-$

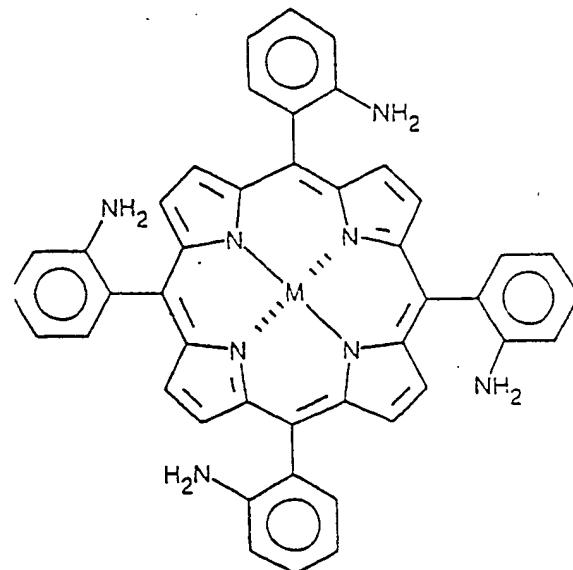
$R_2 = H_2C:CH-$   
 $R_7 = HOOCCH_2CH_2-$   
 $R_6 = HOOC-$   
 $R_4 = CH_3-CH_2-$

05

10

15

20



Exemple 4 :

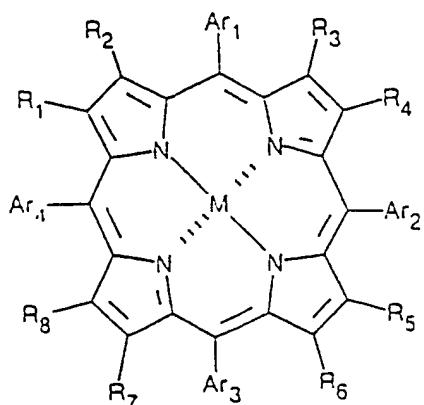
$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$   
 $Ar_1 = Ar_2 = Ar_3 = Ar_4 = \text{amino-2 phényl-}$

REVENDICATIONS

05 1. Dérivé organique de métal de transition, caractérisé en ce qu'il est constitué par un dérivé d'un métal de transition M avec un composé organique à structure porphyrinique, ledit dérivé répondant à la formule générale suivante :

10

15



20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  sont choisis indépendamment parmi les substituants suivants : les substituants usuels des chlorophylles ou des porphyrines naturelles ou modifiées, en particulier l'hydrogène ; un alkyle inférieur en  $C_1-C_5$  à chaîne droite, ramifiée ou cyclique ; un alcool inférieur en  $C_1-C_5$ , à chaîne droite, ramifiée ou cyclique, de type primaire, secondaire ou tertiaire ; un groupement acide en  $C_1-C_6$ , en particulier acétyle, propionyle ; un radical alkylène en  $C_2-C_6$ , en particulier un vinyle ;

25  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $Ar_3$ ,  $Ar_4$  sont choisis indépendamment parmi les substituants suivants : l'hydrogène, un alkyle inférieur en  $C_1-C_5$  à chaîne droite, ramifiée ou cyclique ; un alcool inférieur en  $C_1-C_5$ , à chaîne droite ramifiée ou cyclique, primaire, secondaire ou tertiaire ; un groupement acide en  $C_1-C_6$ , en particulier acétyle, propionyle ; un groupement à un ou plusieurs noyaux aromatiques ou hétéroaromatique en  $C_4-C_{20}$ , en particulier à un ou plusieurs noyaux à 5, 6 ou 7 membres ; de préférence les noyaux aromatiques ou hétéroaromatique pouvant être choisis parmi les dérivés non

substitués ou mono-, di- ou trisubstitués du phényle, ou de la pyridine, en particulier 4-pyridyle ; lesdits substituants étant de préférence choisis parmi un groupement amine en  $C_0-C_{20}$ , de préférence en  $C_0-C_6$ , primaire, secondaire ou tertiaire, un alcool en  $C_1-C_{20}$ , de préférence en  $C_1-C_6$  primaire, secondaire ou tertiaire, un acide mono- ou polycarboxylique en  $C_1-C_{20}$ , de préférence en  $C_1-C_6$  ;

05 et M est un métal de transition avantageusement autre que le fer, qui peut être non coordonné ou coordonné à un ou plusieurs groupes 10 ligands en  $C_0-C_{20}$ , éventuellement à un ou plusieurs hétéroatomes, en particulier choisis parmi O ; un halogène tel que chlore, brome, fluor, iodé ; un acétate ; un phénolate ; un méthoxy ; une molécule d'eau ; un alcool en  $C_1-C_6$  à chaîne linéaire, ramifiée ou cyclique ou aromatique tel que phénol ; la pyridine ; une base 15 purique naturelle ; un aminoacide simple naturel, en particulier de type histidine.

20 2. Dérivé organique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le métal de transition est choisi parmi le vanadium, le molybdène et le chrome.

25 3. Dérivé organique selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que, lorsque le métal de transition M précité est le vanadium ou le molybdène, au moins un parmi  $Ar_1$  à  $Ar_4$  est autre que l'hydrogène, ou au moins un parmi  $R_1$  à  $R_8$  est autre que l'hydrogène, un vinyle inférieur, un vinyle, un acétyle, un propionyle.

30 4. Dérivé organique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est préparé par voie de synthèse à partir de ses constituants correspondants, en particulier des aldéhydes avec des pyrroles, puis des dérivés métalliques et que l'on fait réagir dans des conditions opératoires bien connues de l'homme de l'art.

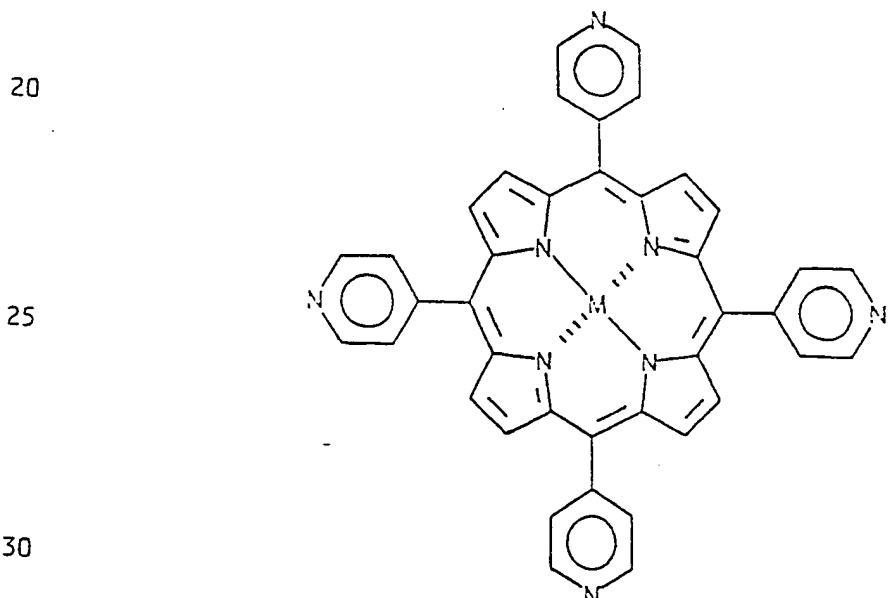
35 5. Dérivé organique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'au moins un parmi  $R_1$  à  $R_8$  et/ou parmi  $Ar_1$  à  $Ar_4$  est un groupement acide en  $C_1-C_{20}$ , en particulier un groupement acétyle ou propionyle.

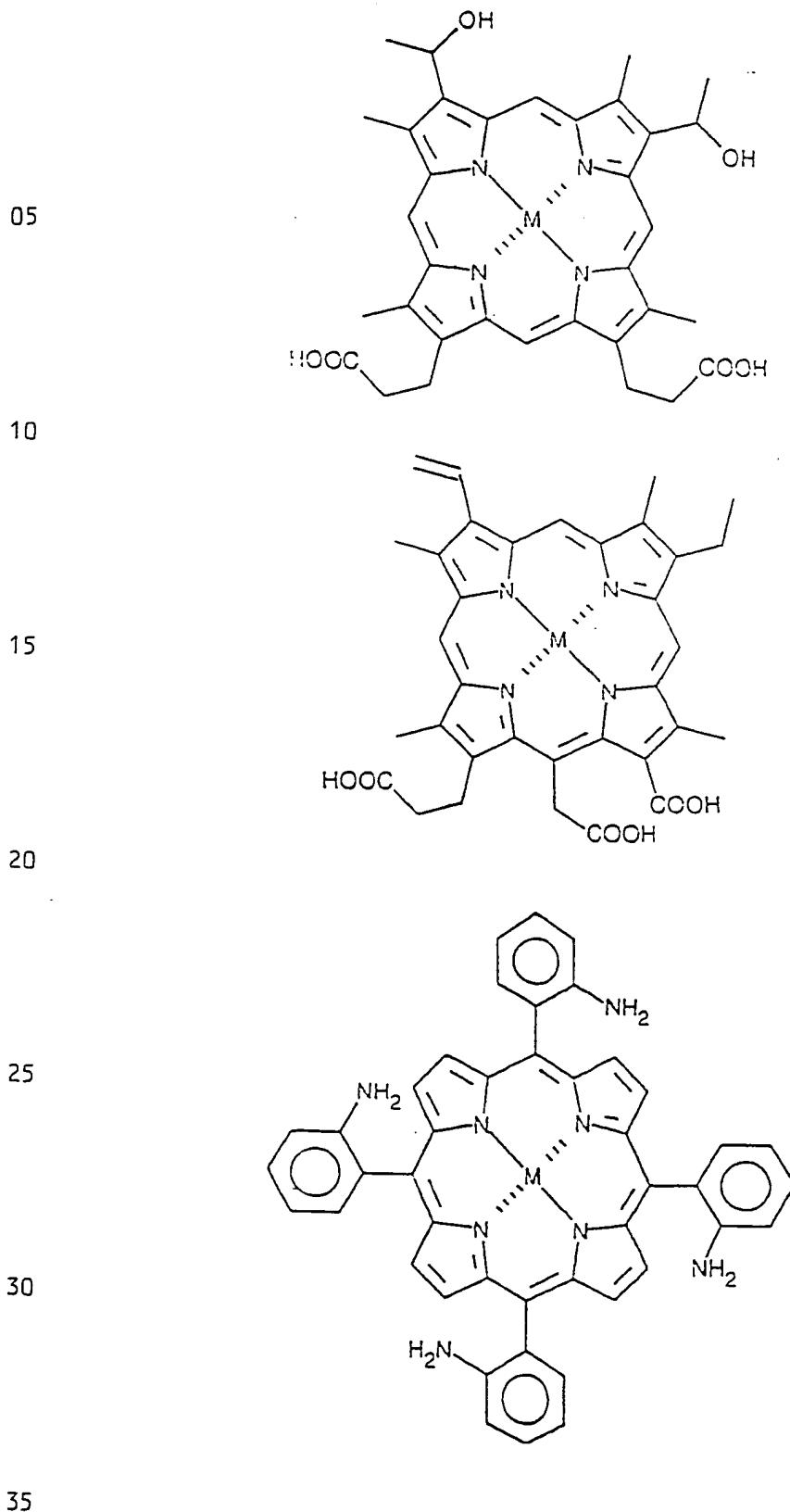
6. Dérivé organique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'au moins un parmi R<sub>1</sub> à R<sub>8</sub> et/ou parmi Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> est un groupement alcool inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, en particulier un groupement éthanol-2.

05 7. Dérivé organique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'au moins un parmi Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> est un groupement phényle non substitué ou substitué par un groupement amino en C<sub>0</sub>-C<sub>20</sub>, de préférence en C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>, en particulier amino-2 phényle.

10 8. Dérivé organique selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'au moins un parmi Ar<sub>1</sub> à Ar<sub>4</sub> est un groupement hétéroaromatique à 6 membres, en particulier un radical pyridyle, relié par un atome de carbone à la structure porphyrinique, en particulier 4-pyridyle, dont l'atome d'azote est éventuellement substitué par un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>.

15 9. Dérivé organique selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le groupe consistant de :

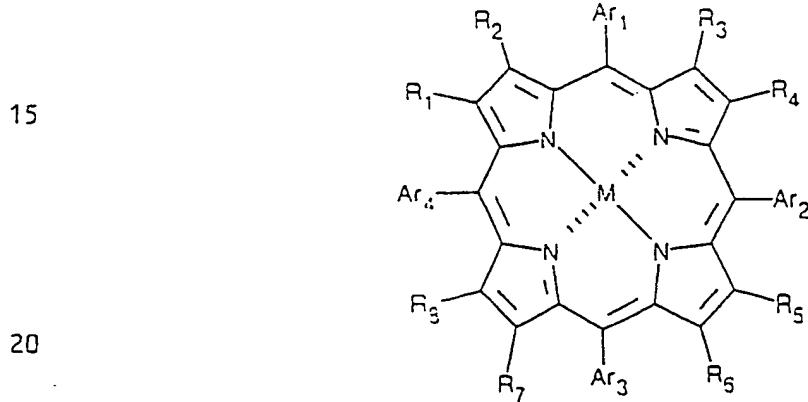




M étant choisi parmi le vanadium, le molybdène et le chrome.

10. Utilisation du dérivé organique selon l'une des revendications 1 à 9, comme principe actif pour la fabrication d'un médicament, en particulier utile dans le traitement de malades souffrant de troubles de la glycémie et de troubles associés tels que l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, notamment des malades diabétiques ou prédiabétiques.

11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, un dérivé organique formé d'un métal de transition M d'un composé organique de structure porphyrinique, ledit dérivé ayant la formule générale suivante :



dans laquelle  $R_1$  à  $R_8$  et  $Ar_1$  à  $Ar_4$  sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 9,

25 ledit dérivé organique étant incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

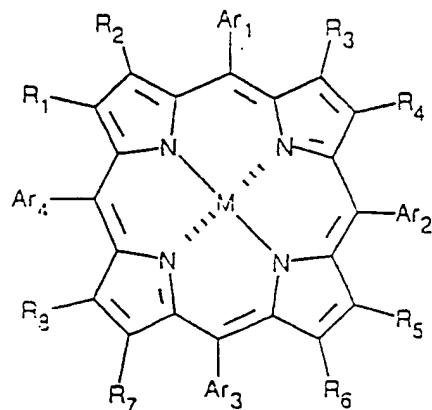
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle est à activité hypoglycémiant ou anti-hypercholestérolémiant, ou antihypertriglycéridémiant.

30 13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce qu'elle comprend une teneur en métal de transition M d'environ 0,001 à environ 1 mg par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.

35 14. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisée en ce que le métal de transition est choisi parmi le vanadium, le molybdène et le chrome.

15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisée en ce qu'elle est réalisée pour une formulation orale, notamment sous forme de comprimé, dragée ou gelule, ou une formulation sous forme de soluté nasal, ou une formulation sous forme de liposome, ou une formulation pour administration perlinguale.

16. Préparation d'une composition pharmaceutique, notamment à activité hypoglycémiante, antihypercholestérolémiant, ou antihypertriglycéridémiant, caractérisée en ce qu'on incorpore un dérivé de métal de transition avec un composé organique de structure porphyrinique, ledit dérivé ayant la formule générale suivante :



15  
dans laquelle  $R_1$  à  $R_8$  et  $Ar_1$  à  $Ar_4$  sont tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9,  
20 dans un véhicule, support ou excipient pharmaceutiquement acceptable, le métal de transition étant avantageusement autre que le fer, et en particulier choisi parmi le vanadium, le molybdène et le chrome.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

## RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9106174  
FA 458735  
Page 1

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	BUDAVARI ET AL. 'THE MERCK INDEX, 11TH EDITION' 1989 , MERCK & CO , RAHWAY, N.J., U.S. * Pages 732-733, no. 4558, heme *	1
X	EP-A-0 350 948 (TOYOHAKKA KOGYO KABUSHIKI KAISHA ) * revendication 1 *	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 3, 18 Janvier 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 18385N, A. L. CHUGREEV ET AL.: 'Monaooxygenase activity of metal-porphyrins and mechanism of molecular oxygen activation' page 275 ; & Teor. Eksp. Khim. 1987, 23(4), 428-435 * abrégé *	1,12
X	EP-A-0 196 079 (THE ROCKEFELLER UNIVERSITY) * page 4, ligne 15 - ligne 19; revendications 1,7 *	1,12
X	INORGANIC CHEMISTRY, vol. 27, no. 13, 29 Juin 1988, EASTON US pages 2313 - 2320; K. M. KADISH ET AL.: 'Electrochemistry of vanadyl porphyrins in dimethylformamide' * page 2314; figure 1 *	1,9
X	EP-A-0 222 167 (DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT) * revendication 1 *	1,9
X	WO-A-8 910 772 (THE PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE BOARD) * revendications 20,22 *	1,9
		-/-
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Evaluateur
05 FEVRIER 1992		VOYIAZOGLOU D.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

## RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9106174  
FA 458735  
Page 2

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	<p>BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS.            vol. 75, no. 4, 1977, DULUTH, MINNESOTA US            pages 1029 - 1036;            M. TAMURA ET AL.: 'Vanadium-substituted hemoproteins'            * page 1032; tableau 1 *</p> <p>-----</p>	1,9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
05 FEVRIER 1992	VOYIAZOGLOU D.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**